

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/011309 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 33/06

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08154

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2002 (22.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 35 493.2 20. Juli 2001 (20.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): S.K. ENTERPRISE GMBH [DE/DE]; c/o CIM,
Falkenried 88, 20251 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSKOPF, Jobst
[DE/DE]; Am Mühlenbach 5, 29576 Barum (DE). EL-
STNER, Erich [DE/DE]; Wildmoosstrasse 18, 82194
Gröbenzell (DE).

(74) Anwälte: HOFFMANN EITLE usw.; Arabellastrasse 4,
81925 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW. ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

BEST AVAILABLE COPY



WO 03/011309 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING HYPERCHOLESTEROLAEMIA

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON HYPERCHOLESTERINÄ-
MIE

(57) Abstract: The invention relates to the use of a calcium compound for the treatment of hypercholesterolaemia and/or prophylaxis
or treatment of diseases caused by hypercholesterolaemia.

(57) Zusammenfassung: Offenbart wird die Verwendung einer Calciumverbindung zur Behandlung von Hypercholesterinämie
und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten.

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterinämie

B E S C H R E I B U N G

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterinämie.

Hintergrund der Erfindung

Eine der bedeutsamsten und häufigsten Erkrankungen in der westlichen Welt ist die Atherosklerose. Ihre Ätiopathogenese konnte zwar noch nicht vollständig geklärt werden, doch ist ein erhöhter Lipidblutspiegel, insbesondere die Hypercholesterinämie, d.h. ein erhöhter Cholesterinblutspiegel ($> 200\text{mg/dl}$), fraglos ein bedeutsamer Risikofaktor. Ein sinnvoller Ansatzpunkt für die Prophylaxe sowie in gewissem Umfang auch für die Therapie dieser Erkrankung und ihrer Folgen (Herzinfarkt, zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen, u.a.) besteht somit darin, erhöhte Plasmalipidspiegel, insbesondere erhöhte Plasmacholesterinspiegel zu senken.

Als Plasmalipide kommen Neutralfette, Phospholipide, Cholesterin, Cholesterinester und freie Fettsäuren vor. Da Lipide wasserunlöslich sind, werden sie im Blut nicht in freier Form, sondern in Form sogenannter Lipoproteine, d.h. gebunden an Trägerproteine, transportiert. Die Lipoproteine werden unterteilt in Chylomikrone, Very-low-density-Lipoproteine (VLDL), Intermediate-density-Liporoteine (IDL), Low-density-

Lipoproteine (LDL) und High-density-Lipoproteine (HDL). Während die LDL als Hauptbestandteil Cholesterin aufweisen, besitzen die HDL einen besonders hohen Protein- und einen verhältnismäßig niederen Cholesteringehalt. Die HDL sind in der Lage, in
5 Gefäßwände abgelagertes Cholesterin aufzunehmen und es an die IDL abzugeben.

Chylomikronen entstehen bei der Fettresorption in der Darmwand, gelangen dann auf dem Lymphweg ins Blut und geben nach Spaltung
10 der Triglyceride durch die Lipoproteinlipase, den sog. Klärfaktor, Fettsäuren an das Fettgewebe (zur Speicherung) und an die Muskulatur (als Brennstoff) ab. Die verbleibenden Überreste (Remnants), die einen hohen Gehalt an Cholesterinestern aufweisen, werden nun an einen speziellen
15 Rezeptor (Remnant-Rezeptor), der nur in Leberzellen vorkommt, gebunden und durch diesen in die Leberzelle eingeschleust. Das in die Leberzelle aufgenommene Cholesterin wird einerseits in Gallensäuren umgewandelt, die dann mit der Galle in den Darm abgegeben werden, andererseits zusammen mit Apoproteinen,
20 Phospholipiden und Triglyceriden in Form von VLDL wieder in den Kreislauf eingeschleust.

Störungen im Lipidstoffwechsel äußern sich vor allem als Hyperlipoproteinämien, d.h. in einer Vermehrung einer oder
25 mehrerer Lipoproteinfraktionen im Plasma. Nach Art des hauptsächlich vermehrten Lipoproteins unterscheidet man nach Frederickson verschiedene Typen. Die Typen IIa, IIb und IV machen ca. 95% aller Hyperlipoproteinämien aus. Die primären Hyperlipoproteinämien Typ IIa und IIb, auch bezeichnet als
30 familiäre xanthomathöse Hypercholesterinämie bzw. Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie, beruhen vorwiegend auf einem autosomal dominant vererbten Mangel an LDL-Rezeptoren und einer dadurch bedingten Enthemmung der Cholesterinsynthese. Beide Typen sind mit einem hohen
35 Atheroskleroserisiko verknüpft.

In gleicher Weise wie andere Arterien können auch die Koronararterie, und zwar vor allem die größeren Koronararterienäste, von einer Atherosklerose betroffen sein. Die Koronarsklerose, die zu einer Einengung der koronaren Strombahn oder durch zusätzlich Thrombenbildung zu teilweisem oder vollständigem Verschuß von Koronararterienästen führt ist die wichtigste Ursache der koronaren Herzkrankheit. Als Risikofaktoren sind gesichert: Rauchen, Übergewicht, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus. Bei der Prophylaxe sind diese Faktoren zu berücksichtigen. So muß unter anderem ein erhöhter Blutlipidspiegel insbesondere der Cholesterinblutspiegel gesenkt werden.

Colestyramin und Colestipol sind basische Ionenaustauscherharze, die eine hohe Affinität zu Gallensäuren besitzt. Nach oraler Gabe werden diese teilweise an das unlösliche, nicht resorbierbare Austauscherharz gebunden und mit den Fäzes ausgeschieden. Dadurch kann die wegen des enterohepatischen Kreislaufs normalerweise geringe Gallensäurenausscheidung bis fast auf das Zehnfache gesteigert werden. Diese Substanzen haben sich jedoch aufgrund starker Nebenwirkungen wie Obstipation, Steatorrhoe, und anderer gastrointestinaler Beschwerden, sowie bei längerer Anwendung auch Hypovitaminosen der fettlöslichen Vitamine nicht bewährt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die zur Behandlung von Hypercholesterinämie in der Lage ist.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde überraschend gefunden, daß die Verabreichung einer Calciumverbindung zu einer Absenkung des Cholesteringehalts im Plasma führt. Somit kann die erfindungsgemäße Calciumverbindung verwendet werden zur Behandlung von Hypercholesterinämie und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch

Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten, insbesondere von Säugern, bevorzugt von Menschen. Beispiele der durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten sind koronare Herzkrankheiten:

Das Calcium ist in der Lage, die über den enterohepatischen Kreislauf in den Darm gelangten Gallensäuren zu binden. Dadurch wird der Rücktransport in die Leber vermindert. Zum Aufrechterhalten des Gleichgewichts im enterohepatischen Kreislauf muß dadurch in der Leber vermehrt Cholesterin in Gallensäure umgewandelt werden. Es kommt zu einer Absenkung des Cholesteringehalts im Plasma. Calcium ist ein wichtiger Nährstoff für normales Wachstum und Entwicklung. Es hilft bei der Regulierung der Zellfunktion und ist ein unverzichtbarer Strukturbaustein des Knochens. Da der Körper Calcium nicht selbst herstellen kann, muss er es über die Ernährung aufnehmen. Etwa 25 bis 35 % des durch die Nahrung aufgenommenen Calciums werden im Darm, überwiegend im Zwölffingerdarm und Leerdarm, absorbiert, die restlichen 65 bis 75 % des zugeführten Calciums werden nicht genutzt und somit ausgeschieden. Somit stehen etwa $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ des aufgenommenen Calciums zum Binden der Gallensäuren und somit zur Senkung des Cholesterinspiegels zur Verfügung. Die absorbierte Menge führt hingegen zur einer Verbesserung des Knochengerüsts und somit Vorbeugung von Osteoporose. Da es sich bei Calcium ausserdem um ein essentielles Element für den menschlichen Körper handelt sind die starken Nebenwirkungen wie z.B. bei den Anionentauscherharzen nicht zu erwarten.

Besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung der Calciumverbindung in Form eines Salzes, bevorzugt in Form von Calcium-Lactat, insbesondere in Form von Calcium-L-Lactat erwiesen. Lactat ist das Salz der Milchsäure und existiert in der L-(+)-Form (rechtsdrehend), der D-(-)-Form und der DL-Form (Racemat). Calcium-Lactat zeichnet sich durch eine gute Löslichkeit aus. Dadurch kann das Calcium besser absorbiert werden, was die positive Auswirkung auf das Knochengerüst

erhöht. Dadurch wird zwar der Anteil der im Darm absolut zur Verfügung stehenden Calciummenge verringert, dem kann jedoch einfach durch Erhöhung der aufgenommenen Menge entgegengewirkt werden. Außerdem ist die Calciummenge im menschlichen Körper ein kontinuierlicher Ausgleich zwischen Absorption und Ausscheidung. Das vermehrt aufgenommene Calcium wird somit zum größten Teil wieder ausgeschieden und kann möglicherweise die Gallensäurenbindung und somit -ausscheidung durch Wirkung von innen noch verstärken.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform hat sich eine Mikroverkapselung der Calciumverbindung bzw. der daraus hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung als besonders vorteilhaft gezeigt. Die Mikroverkapselung kann z.B. wie in den Patent-Offenlegungsschriften DE 198 54 749 A1 und DE 100 08 880 A1 und dem Gebrauchsmuster DE 296 23 285 U1 beschrieben, erfolgen. Dabei wird die Verbindung zum Beispiel in einer Hülle aus einem Polysaccharid, wie z.B. Alginat, fest eingeschlossen. Damit der möglicherweise unverdauliche Hüllstoff eine Freisetzung der Verbindung nicht verhindert und dadurch eine ernährungsphysiologische Nutzung durch den Organismus unmöglich macht, kann eine verdauliche Komponente, wie z.B. Stärke der Umhüllung beigefügt werden. Durch geschickte Wahl und/oder Kombination der löslichen und unlöslichen Umhüllungskomponenten kann so die Abgabe der mikroverkapselten Calciumverbindung in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts gezielt gesteuert werden. Eine abgestufte Freisetzung der Calciumverbindung im Darm, z.B. eine Freisetzung von 50 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 60 bis 70 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% der Calciumverbindung im Dünndarm, und eine Freisetzung von 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 30 bis 40 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% der Calciumverbindung im Dickdarm ist eine mögliche Art der gezielten Freisetzung. Ein weiterer vorteilhafter Effekt kann durch eine verlängerte Haltbarkeit durch Schutz der verkapselten Verbindung z.B. vor Umwelteinflüssen erzielt werden.

Die Calciumverbindung wird bevorzugt so dosiert, dass die tägliche Dosis zwischen 0,5 g und 2,0 g, bevorzugt zwischen 1,0 g und 1,5 g, am bevorzugtesten etwa 1,2 g Ca beträgt. Die Verabreichung geschieht vorteilhafterweise in Dosierungen von einmal bis sechsmal täglich, wobei eine vier- bis sechsmal tägliche Dosis bevorzugt ist. Das tatsächliche Dosisintervall und die Dosismenge hängt jedoch ab von Faktoren wie z.B. Alter, Gewicht, und/oder Geschlecht, die von Individuum zu Individuum variieren können. Insbesondere bei Schwangeren und stillenden ist eine erhöhte Einnahmemenge der Calciumverbindung vorteilhaft. Ein zusätzlicher vorteilhafter Einfluß kann sich z.B. auch durch Einnahme des Präparats kurz vor oder während der Mahlzeiten ergeben. Bei der Verabreichung der des Präparats an Säuger im allgemeinen erfolgt die Dosierung ebenfalls in Abhängigkeit von Tierart und Gewicht.

Erfindungsgemäß kann die Calciumverbindung verwendet werden zur Herstellung von Lebensmitteln, wie z.B. diätetischen Lebensmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln, wodurch diese die Eigenschaft erhalten, daß sie bei oraler Verabreichung eine Absenkung des Cholesterinsgehalts bewirken können. Beispiele für derartige Lebensmittel sind mit der Calciumverbindung angereicherte Milchprodukte oder Fruchtsäfte.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung einer Calciumverbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterinämie und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Calciumverbindung Calcium-Lactat, insbesondere Calcium-L-Lactat ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin die pharmazeutische Zusammensetzung zur gleichzeitigen Verbesserung des Knochengerüsts und/oder zur gleichzeitigen Prophylaxe und/oder Behandlung von Osteoporose dient.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Zusammensetzung mikroverkapselt ist.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die Zusammensetzung zur oralen Gabe dient.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die tägliche Dosis zwischen 0,5 g und 2,0 g, bevorzugt zwischen 1,0 g und 1,5 g, am bevorzugtesten 1,2 g Ca beträgt.
7. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten koronare Herzkrankheiten sind.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Calciumverbindung durch Fermentation gewonnen wird.
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Zusammensetzung ferner Zusatzstoffe enthält, die zur

Herstellung von Lebensmitteln, insbesondere diätetischen Lebensmitteln, oder Nahrungsergänzungsmitteln geeignet sind.

10. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Zusammensetzung ferner pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe und/oder Trägermaterialien umfaßt.
11. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusammensetzung in fester Form als Lutschtablette, Pulver oder Granulat, oder in flüssiger Form als Sirup oder Saft vorliegt.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/011309 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 33/06**,
A61P 3/06, 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08154

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2002 (22.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 35 493.2 20. Juli 2001 (20.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **S.K. ENTERPRISE GMBH** [DE/DE]; c/o CIM,
Falkenried 88, 20251 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRAUSKOPF, Jobst**
[DE/DE]; Am Mühlenbach 5, 29576 Barum (DE). **EL-
STNER, Erich** [DE/DE]; Wildmoosstrasse 18, 82194
Gröbenzell (DE).

(74) Anwälte: **HOFFMANN EITLE** usw.; Arabellastrasse 4,
81925 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 24. Juli 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING HYPERCHOLESTEROLAEMIA**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG EINER CALCIUMHALTIGEN PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG ZUR
BEHANDLUNG VON HYPERCHOLESTERINÄMIE**

(57) Abstract: The invention relates to the use of a calcium compound for the treatment of hypercholesterolaemia and/or prophylaxis
or treatment of diseases caused by hypercholesterolaemia.

(57) Zusammenfassung: Offenbart wird die Verwendung einer Calciumverbindung zur Behandlung von Hypercholesterinämie
und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten.

WO 03/011309 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K33/06 A61P3/06 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 6 403 129 B1 (CLARK GEORGE H ET AL) 11 June 2002 (2002-06-11) column 3, line 6-17 column 3, line 55-64 ---	1-11
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1993 DENKE MARGO A ET AL: "Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men." Database accession no. PREV199396043148 XP002237122 abstract & JOURNAL OF NUTRITION, vol. 123, no. 6, 1993, pages 1047-1053, ISSN: 0022-3166 --- -/--	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2003

Date of mailing of the international search report

23/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 BELL LARRY ET AL: "Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia." Database accession no. PREV199395065748 XP002237123 abstract & ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, vol. 152, no. 12, 1992, pages 2441-2444, ISSN: 0003-9926</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>TOUSSAINT ET AL: "Effect of Water Containing Calcium and Magnesium Sulfates on the Elimination of Cholesterol in the Rat" ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE ET DE BIOCHIMIE, VAILLANT CARMANNE, LIEGE, BE, vol. 96, no. 2, June 1988 (1988-06), pages 89-100, XP002100566 ISSN: 0003-9799 page 99, line 5-40; table V page 89, line 1 -page 90, line 8</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 431 (C-0983), 9 September 1992 (1992-09-09) & JP 04 148651 A (NORIHIRO KAMATA), 21 May 1992 (1992-05-21) abstract</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200132 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-300860 XP002237124 & CN 1 282 536 A (LIU G), 7 February 2001 (2001-02-07) abstract</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200042 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-476630 XP002237125 & CN 1 245 021 A (WANG C), 23 February 2000 (2000-02-23) abstract</p> <p>---</p>	1-11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 482 (C-553), 15 December 1988 (1988-12-15) & JP 63 198630 A (KAO CORP), 17 August 1988 (1988-08-17) abstract ---	1-11
X	US 5 126 150 A (PIATT DAVID M ET AL) 30 June 1992 (1992-06-30) claims 4,19 ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200168 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-597454 XP002237126 & CN 1 167 581 A (ZHANG Y), 17 December 1997 (1997-12-17) abstract ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200054 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-572814 XP002237127 & CN 1 259 384 A (HARBIN RED SUN IND & COMMERCE CO LTD), 12 July 2000 (2000-07-12) abstract ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1998-138203 XP002237128 & JP 10 014534 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 20 January 1998 (1998-01-20) abstract ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199351 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1993-408295 XP002237129 & JP 05 304928 A (AROMA KAGAKU KIKAI KOGYO KK), 19 November 1993 (1993-11-19) abstract ---	1-11
X	DE 18 08 173 A (NIEPER DR MED HANS A) 12 November 1970 (1970-11-12) claim 1 --- -/--	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 42024 A (ASTRAZENECA UK LTD ;TAYLOR NIGEL PHILLIP (GB)) 20 July 2000 (2000-07-20) page 1, line 1-8 -----	1-11
X	WO 01 28999 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR ;SZENT KIRALLYI ZSUZSA (HU); VERECZK) 26 April 2001 (2001-04-26) page 1, line 4-11 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08154

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6403129	B1	11-06-2002	NONE	
JP 04148651	A	21-05-1992	NONE	
CN 1282536	A	07-02-2001	NONE	
CN 1245021	A	23-02-2000	NONE	
JP 63198630	A	17-08-1988	NONE	
US 5126150	A	30-06-1992	AU 8659691 A	28-04-1992
			IE 913442 A1	08-04-1992
			MX 9101399 A1	05-06-1992
			PT 99102 A	31-08-1992
			WO 9205707 A1	16-04-1992
CN 1167581	A	17-12-1997	NONE	
CN 1259384	A	12-07-2000	NONE	
JP 10014534	A	20-01-1998	NONE	
JP 5304928	A	19-11-1993	NONE	
DE 1808173	A	12-11-1970	BE 723952 A	16-04-1969
			DE 1667901 A1	13-04-1972
			DE 1808173 A1	12-11-1970
			DK 119879 B	08-03-1971
			FR 7743 M	09-03-1970
			GB 1176157 A	01-01-1970
			IE 32536 B1	05-09-1973
			US 3621024 A	16-11-1971
WO 0042024	A	20-07-2000	AU 1882600 A	01-08-2000
			BR 9916786 A	16-10-2001
			CA 2356212 A1	20-07-2000
			CN 1333756 T	30-01-2002
			CZ 20012460 A3	17-10-2001
			EE 200100359 A	16-12-2002
			EP 1144389 A1	17-10-2001
			WO 0042024 A1	20-07-2000
			HU 0104828 A2	29-07-2002
			JP 2002539078 T	19-11-2002
			NO 20013368 A	05-09-2001
			PL 348775 A1	17-06-2002
			SK 9632001 A3	03-12-2001
			TR 200101894 T2	21-12-2001
WO 0128999	A	26-04-2001	HU 9903634 A2	28-12-2001
			AU 1166301 A	30-04-2001
			CN 1379760 T	13-11-2002
			CZ 20021256 A3	14-08-2002
			EP 1235800 A1	04-09-2002
			WO 0128999 A1	26-04-2001
			SK 5192002 A3	06-11-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08154

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K33/06 A61P3/06 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	US 6 403 129 B1 (CLARK GEORGE H ET AL) 11. Juni 2002 (2002-06-11) Spalte 3, Zeile 6-17 Spalte 3, Zeile 55-64 ---	1-11
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1993 DENKE MARGO A ET AL: "Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men." Database accession no. PREV199396043148 XP002237122 Zusammenfassung & JOURNAL OF NUTRITION, Bd. 123, Nr. 6, 1993, Seiten 1047-1053, ISSN: 0022-3166 --- -/--	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. April 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tardi, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 BELL LARRY ET AL: "Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia." Database accession no. PREV199395065748 XP002237123 Zusammenfassung & ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, Bd. 152, Nr. 12, 1992, Seiten 2441-2444, ISSN: 0003-9926</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>TOUSSAINT ET AL: "Effect of Water Containing Calcium and Magnesium Sulfates on the Elimination of Cholesterol in the Rat" ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE ET DE BIOCHIMIE, VAILLANT CARMANNE, LIEGE, BE, Bd. 96, Nr. 2, Juni 1988 (1988-06), Seiten 89-100, XP002100566 ISSN: 0003-9799 Seite 99, Zeile 5-40; Tabelle V Seite 89, Zeile 1 -Seite 90, Zeile 8</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 431 (C-0983), 9. September 1992 (1992-09-09) & JP 04 148651 A (NORIHIRO KAMATA), 21. Mai 1992 (1992-05-21) Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200132 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-300860 XP002237124 & CN 1 282 536 A (LIU G), 7. Februar 2001 (2001-02-07) Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200042 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-476630 XP002237125 & CN 1 245 021 A (WANG C), 23. Februar 2000 (2000-02-23) Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-11

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 482 (C-553), 15. Dezember 1988 (1988-12-15) & JP 63 198630 A (KAO CORP), 17. August 1988 (1988-08-17) Zusammenfassung ---	1-11
X	US 5 126 150 A (PIATT DAVID M ET AL) 30. Juni 1992 (1992-06-30) Ansprüche 4,19 ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200168 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-597454 XP002237126 & CN 1 167 581 A (ZHANG Y), 17. Dezember 1997 (1997-12-17) Zusammenfassung ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200054 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-572814 XP002237127 & CN 1 259 384 A (HARBIN RED SUN IND & COMMERCE CO LTD), 12. Juli 2000 (2000-07-12) Zusammenfassung ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199813 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1998-138203 XP002237128 & JP 10 014534 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 20. Januar 1998 (1998-01-20) Zusammenfassung ---	1-11
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199351 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1993-408295 XP002237129 & JP 05 304928 A (AROMA KAGAKU KIKAI KOGYO KK), 19. November 1993 (1993-11-19) Zusammenfassung ---	1-11
X	DE 18 08 173 A (NIEPER DR MED HANS A) 12. November 1970 (1970-11-12) Anspruch 1 --- -/--	1-11

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 42024 A (ASTRAZENECA UK LTD ;TAYLOR NIGEL PHILLIP (GB)) 20. Juli 2000 (2000-07-20) Seite 1, Zeile 1-8 ----	1-11
X	WO 01 28999 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR ;SZENT KIRALLYI ZSUZSA (HU); VERECZK) 26. April 2001 (2001-04-26) Seite 1, Zeile 4-11 -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08154

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6403129	B1	11-06-2002	KEINE		
JP 04148651	A	21-05-1992	KEINE		
CN 1282536	A	07-02-2001	KEINE		
CN 1245021	A	23-02-2000	KEINE		
JP 63198630	A	17-08-1988	KEINE		
US 5126150	A	30-06-1992	AU	8659691 A	28-04-1992
			IE	913442 A1	08-04-1992
			MX	9101399 A1	05-06-1992
			PT	99102 A	31-08-1992
			WO	9205707 A1	16-04-1992
CN 1167581	A	17-12-1997	KEINE		
CN 1259384	A	12-07-2000	KEINE		
JP 10014534	A	20-01-1998	KEINE		
JP 5304928	A	19-11-1993	KEINE		
DE 1808173	A	12-11-1970	BE	723952 A	16-04-1969
			DE	1667901 A1	13-04-1972
			DE	1808173 A1	12-11-1970
			DK	119879 B	08-03-1971
			FR	7743 M	09-03-1970
			GB	1176157 A	01-01-1970
			IE	32536 B1	05-09-1973
			US	3621024 A	16-11-1971
WO 0042024	A	20-07-2000	AU	1882600 A	01-08-2000
			BR	9916786 A	16-10-2001
			CA	2356212 A1	20-07-2000
			CN	1333756 T	30-01-2002
			CZ	20012460 A3	17-10-2001
			EE	200100359 A	16-12-2002
			EP	1144389 A1	17-10-2001
			WO	0042024 A1	20-07-2000
			HU	0104828 A2	29-07-2002
			JP	2002539078 T	19-11-2002
			NO	20013368 A	05-09-2001
			PL	348775 A1	17-06-2002
			SK	9632001 A3	03-12-2001
			TR	200101894 T2	21-12-2001
WO 0128999	A	26-04-2001	HU	9903634 A2	28-12-2001
			AU	1166301 A	30-04-2001
			CN	1379760 T	13-11-2002
			CZ	20021256 A3	14-08-2002
			EP	1235800 A1	04-09-2002
			WO	0128999 A1	26-04-2001
			SK	5192002 A3	06-11-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.